



Tuberculose – Bases Terapêuticas

Prof. Dr. Luiz Fernando Ferraz da Silva

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Departamento de Patologia
Faculdade de Odontologia de Bauru – Curso de Medicina

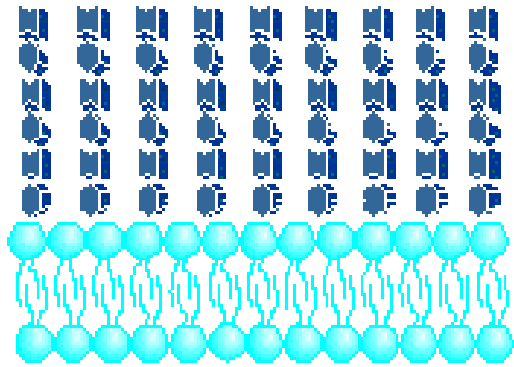


burns@usp.br

Tratamento

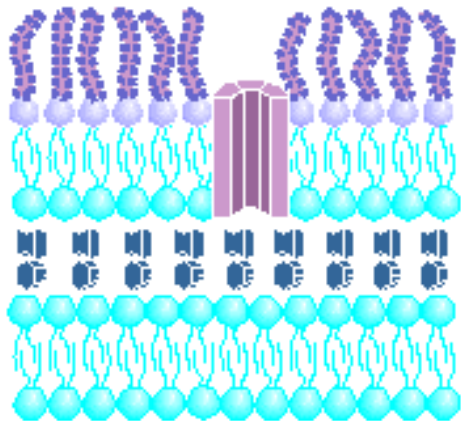
- Notificar
- Pesquisar contactantes
- Início
- Imediato quando
 - 2 baciloscopias diretas positivas
 - 1 baciloscopia positiva e cultura positiva
- 6 a 12 meses
 - Isoniazida
 - Rifampicina
 - Pirazinamida
 - Etambutol

BAAR – Estrutura de Parede



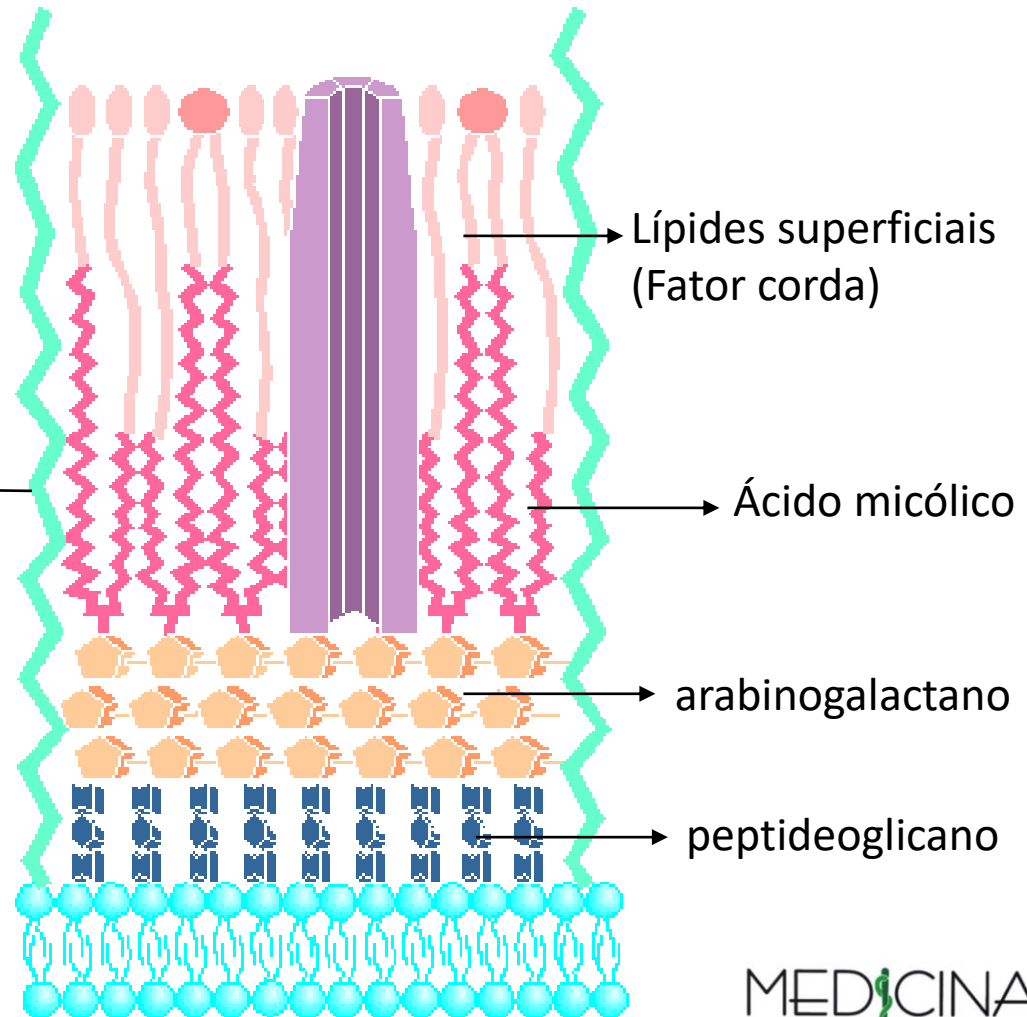
Gram positivo

Lipoarabinomanano
(LAM)

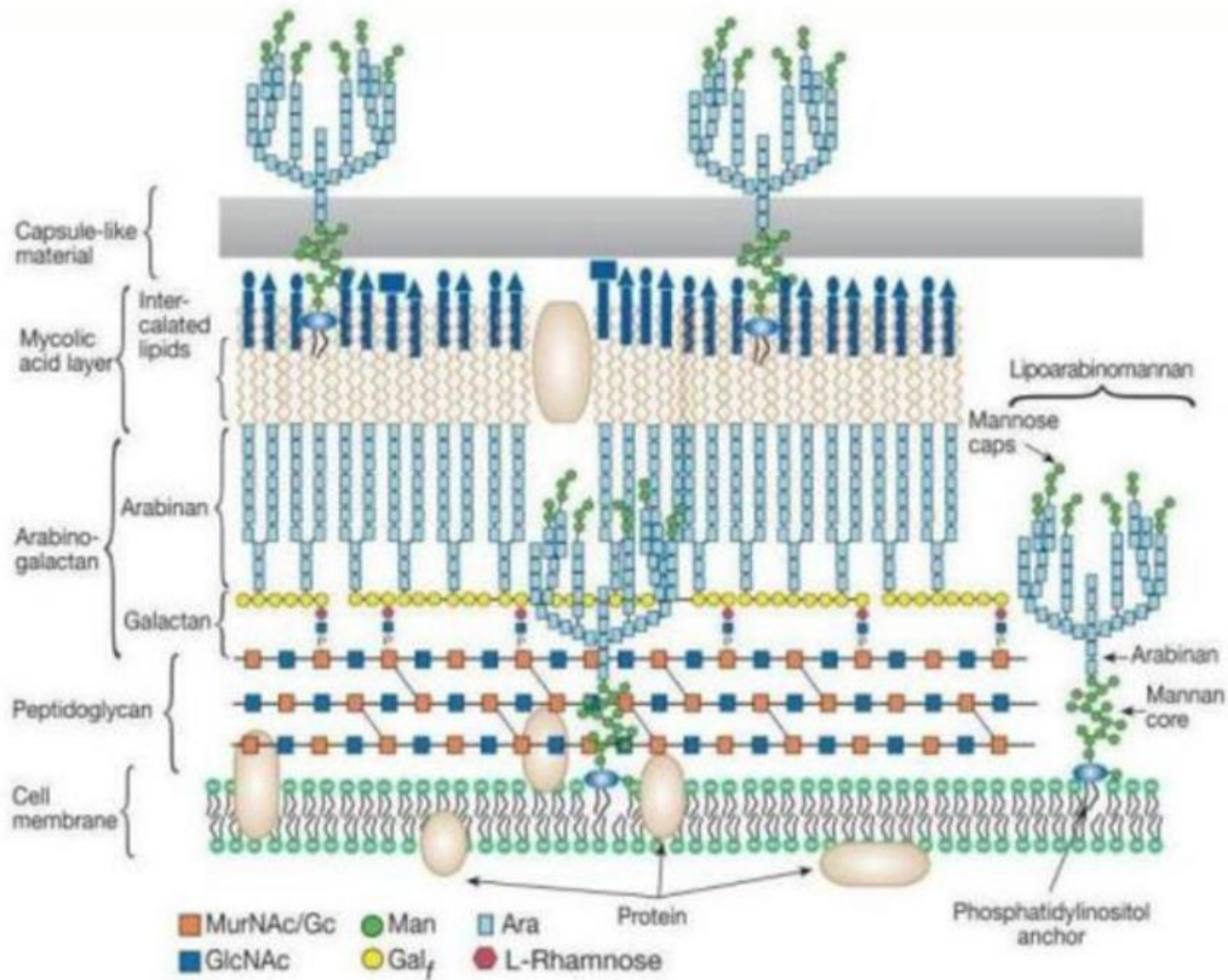


Gram negativo

burnis@usp.br



BAAR – Estrutura de Parede



BAAR – Virulência / Patogenicidade

- Fator Corda
 - Inibe migração de Leucócitos
 - Aumenta TNF-alfa
 - Citotóxico para macrófagos
- Lipoarabinomanano (LAM)
 - Inibe apresentação de antígeno
 - Bloqueia ativação de IFN-gama
- Catalase → Diminui estresse oxidativo
- Amônia → Aumenta pH fagossomal → impede fusão do lisossomo
- Cinase G (PKNG) → Bloqueia maturação lisossomal
- Bomba de prótons → Reduz acidificação do lisossomo

Bases do Tratamento

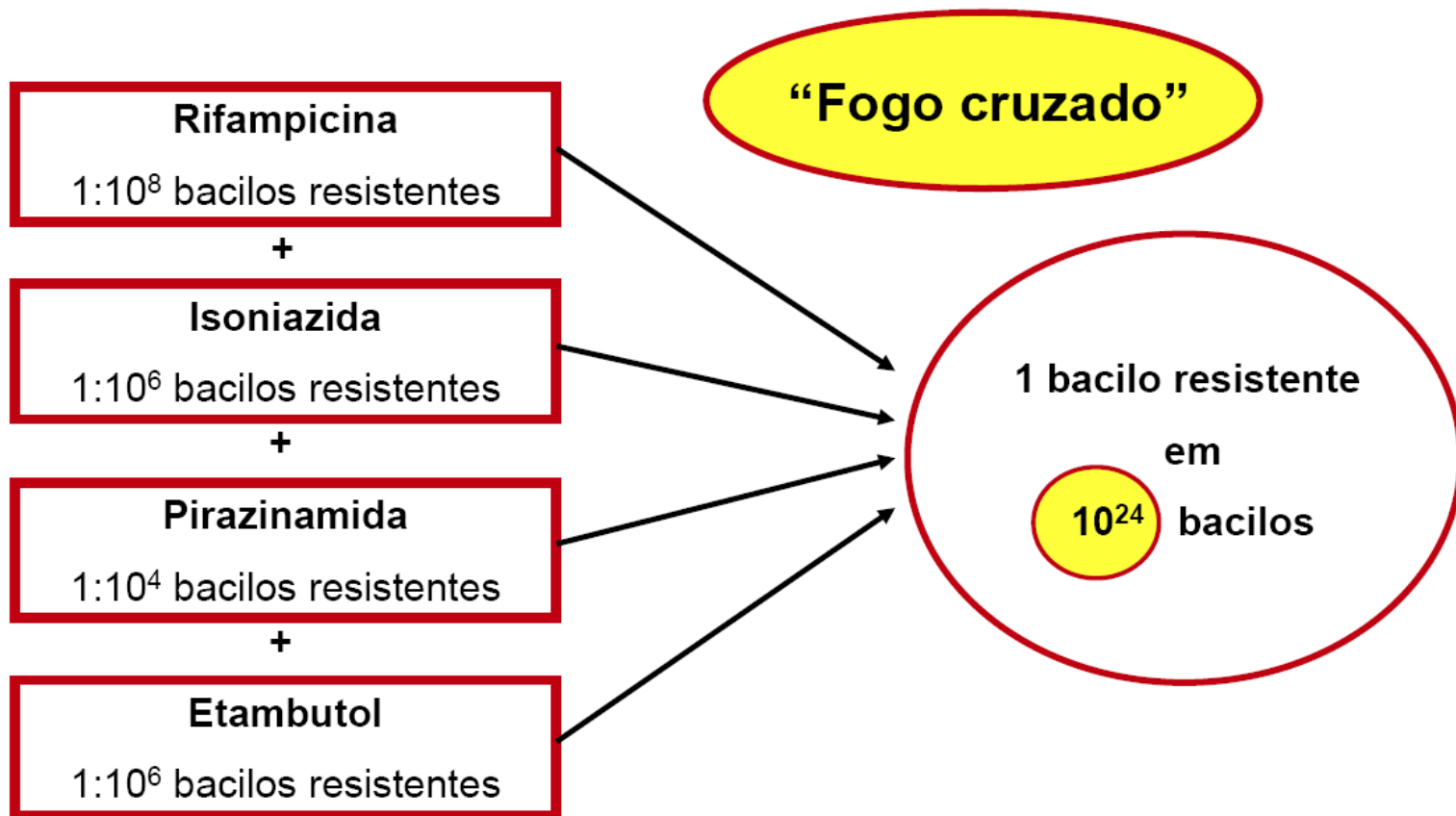
- Bases bacteriológicas
 - Resistência natural
 - Resistência adquirida

- Multiplicação lenta do Bacilo
 - Menor ritmo no intracelular e no granuloma
 - Maior na Caverna
 - Tempo de duração do tratamento!

Tratamento – Resistência Natural

Medicamentos anti-TB	Mutantes naturalmente resistentes
Rifampicina	1:10 ⁸ bacilos
Isoniazida	1:10 ⁶ bacilos
Pirazinamida	1:10 ⁴ bacilos
Etambutol	1:10 ⁶ bacilos
Estreptomicina	1:10 ⁶ bacilos
Quinolonas	1:10 ⁶ bacilos

Tratamento – Resistência Natural



Tratamento

- Regime prolongado bifásico
 - 2 meses – Crescimento geométrico – LOG
 - Objetivo: Reduzir transmissão, morbidade e resistência adquirida
 - 4 meses – Crescimento lento
 - Objetivo: Eliminar bacilos persistentes → cura efetiva

Tratamento

Regime	Fármacos	Meses
2RHZE Fase intensiva	RHZE 150/75/400/275 mg comprimido em dose fixa combinada	2
4RH Fase de manutenção	RH 300/200 ou 150/100 mg comprimido ou cápsula	4

- Crianças – Sem Etambutol

R – Rifampicina; H – isoniazida; Z – Pirazinamina; E – Etambutol.

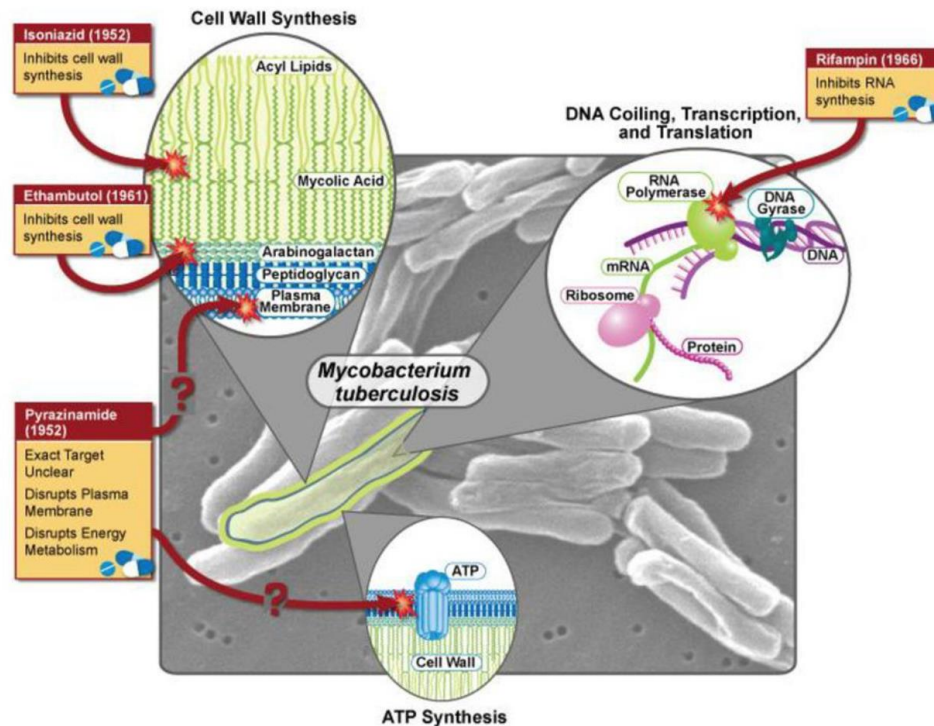
ESQUEMA	FAIXAS DE PESO	UNIDADE/DOSE	DURAÇÃO
RHZE 150/75/400/275 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	2 comprimidos	2 meses (fase intensiva)
	36 a 50 Kg	3 comprimidos	
	51 a 70 Kg	4 comprimidos	
	Acima de 70 Kg	5 comprimidos	
RH 300/150 mg ¹ ou 150/75 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	1 comp 300/150 mg ou 2 comp 150/75 mg	4 meses (fase de manutenção)
	36 a 50 Kg	1 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 3 comp 150/75 mg	
	51 a 70 Kg	2 comp 300/150 mg ou 4 comp 150/75 mg	
	Acima de 70 Kg	2 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 5 comp 150/75 mg	

Tratamento

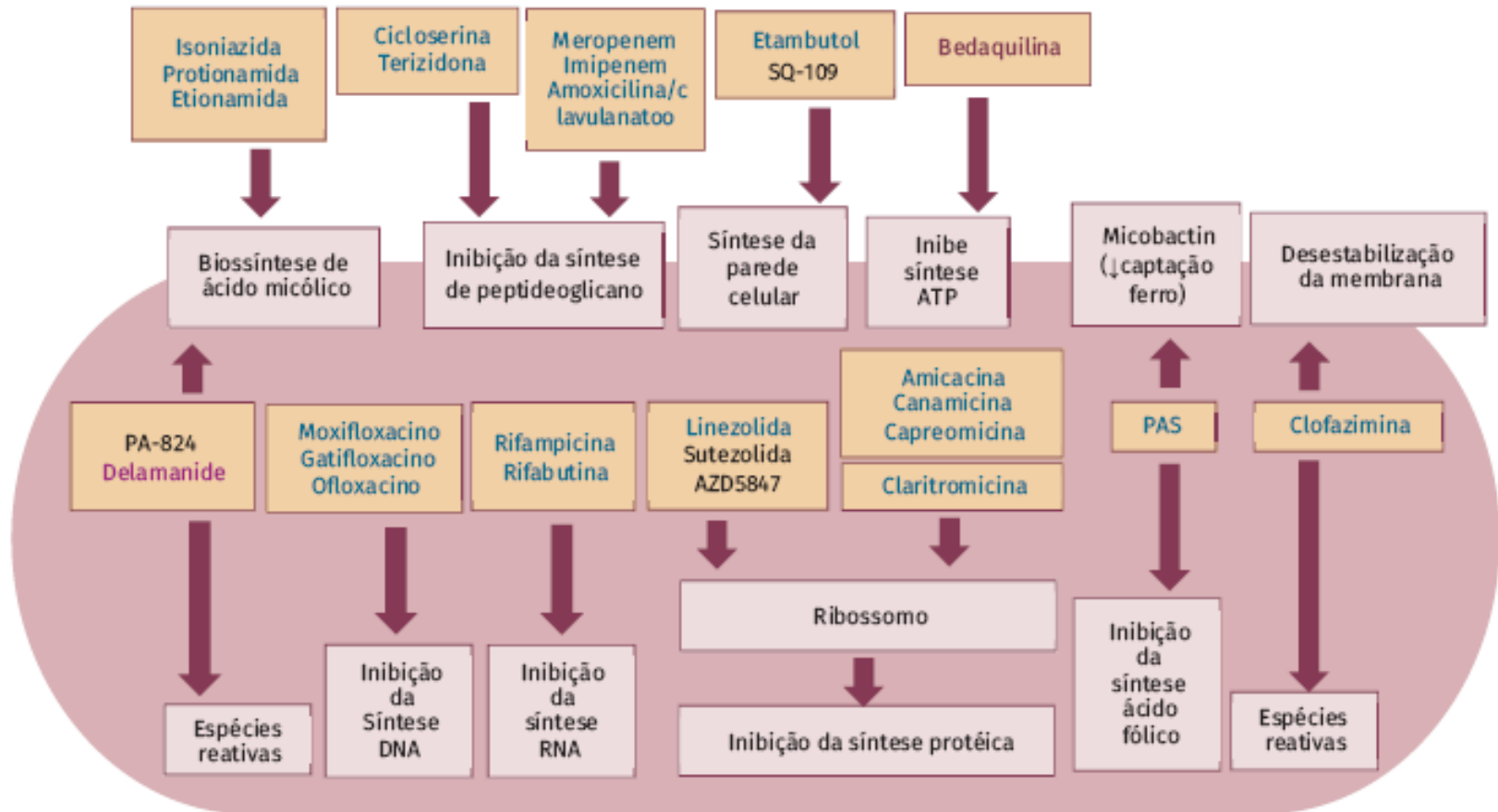
- Rifampicina
 - Penetração dependente de concentração
 - Liga-se à RNA Polimerase → Bloqueia a síntese de RNA bacteriano
- Isoniazida
 - Bloqueia a produção de ácido micólico
- Etambutol
 - Bloqueia a arabinosil transferase III
 - Interrompe a síntese de arabinogalactano
 - Desarranjo da parede celular

Tratamento

- Pirazinamida
 - Mecanismos ainda incertos
 - Interferência na síntese de ácido micólico
 - Redução de pH intracelular
 - Interrupção do transporte de membrana



Tratamento



Fonte: Adaptado de Olaru ID, et al. 2014.

Tratamento

LOCALIZAÇÃO	CARACTERÍSTICA BACILAR	JUSTIFICATIVA	MEDICAMENTOS
Intracelular (macrófagos)	Crescimento lento	pH ácido. Ação enzimática celular. Baixa oferta de oxigênio.	Rifampicina Pirazinamida Isoniazida Etambutol
Lesão caseosa (fechada)	Crescimento intermitente	pH neutro ou pH ácido (necrose tecidual, acúmulo de CO ² e ácido lático).	Rifampicina Isoniazida Pirazinamida
Cavidade pulmonar	Crescimento geométrico	pH neutro. Boa oferta de oxigênio. Presença de nutrientes.	Rifampicina Isoniazida Estreptomicina Etambutol

Fonte: Adaptado de COURA, 2013.

Tratamento

Regime	Fármacos	Meses
2RHZE Fase intensiva	RHZE 150/75/400/275 mg comprimido em dose fixa combinada	2
4RH Fase de manutenção	RH 300/200 ou 150/100 mg comprimido ou cápsula	4

- Crianças – Sem Etambutol

R – Rifampicina; H – isoniazida; Z – Pirazinamina; E – Etambutol.

ESQUEMA	FAIXAS DE PESO	UNIDADE/DOSE	DURAÇÃO
RHZE 150/75/400/275 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	2 comprimidos	2 meses (fase intensiva)
	36 a 50 Kg	3 comprimidos	
	51 a 70 Kg	4 comprimidos	
	Acima de 70 Kg	5 comprimidos	
RH 300/150 mg ¹ ou 150/75 mg (comprimidos em doses fixas combinadas)	20 a 35 Kg	1 comp 300/150 mg ou 2 comp 150/75 mg	4 meses (fase de manutenção)
	36 a 50 Kg	1 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 3 comp 150/75 mg	
	51 a 70 Kg	2 comp 300/150 mg ou 4 comp 150/75 mg	
	Acima de 70 Kg	2 comp 300/150 mg + 1 comp de 150/75 mg ou 5 comp 150/75 mg	

Tratamento

EFEITOS ADVERSOS	PROVÁVEL(EIS) FÁRMACO(S) RESPONSÁVEL(EIS)	CONDUTAS
Intolerância digestiva (náusea e vômito) e epigastralgia	Etambutol Isoniazida Pirazinamida Rifampicina	Reformular o horário da administração dos medicamentos (duas horas após o café da manhã). Considerar o uso de medicação sintomática. Avaliar a função hepática.
Suor/urina de cor avermelhada	Rifampicina	Orientar.
Prurido e exantema leve	Isoniazida Rifampicina	Medicar com anti-histamínico.
Dor articular	Isoniazida Pirazinamida	Medicar com analgésicos ou anti-inflamatórios não hormonais.
Neuropatia periférica	Etambutol (incomum) Isoniazida (comum)	Medicar com piridoxina (vitamina B6) na dosagem de 50mg/dia e avaliar a evolução.
Hiperuricemia (com ou sem sintomas)	Etambutol Pirazinamida	Orientar dieta hipopurínica e medicar com alopurinol ou colchicina, se necessário.
Cefaleia e mudança de comportamento (euforia, insônia, depressão leve, ansiedade e sonolência)	Isoniazida	Orientar.
Febre	Isoniazida Rifampicina	Orientar e medicar com antitérmico.

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2011.

Tratamento

EFEITOS ADVERSOS	PROVÁVEL(EIS) FÁRMACO(S) RESPONSÁVEL(EIS)	CONDUTAS
Exantema ou hipersensibilidade de moderada a grave	Etambutol Isoniazida Rifampicina	Suspender o tratamento. Nos casos moderados, reintroduzir os medicamentos um a um após a resolução do quadro. Substituir o fármaco identificado como alergeno. Nos casos graves, após a resolução do quadro, iniciar esquema especial alternativo (ver capítulo de esquemas especiais).
Psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica ou coma	Isoniazida	Suspender a isoniazida e reiniciar esquema especial sem a referida medicação (ver capítulo de esquemas especiais).
Neurite óptica	Etambutol	Suspender o etambutol e reiniciar esquema especial sem a referida medicação. A neurite óptica é dose dependente e reversível, quando detectada precocemente. Raramente acontece durante os dois primeiros meses com as doses recomendadas (ver capítulo de esquemas especiais).
Hepatotoxicidade	Isoniazida Pirazinamida Rifampicina	Suspender o tratamento até a resolução da alteração hepática. Reintroduzir os medicamentos um a um após a avaliação da função hepática (RE, seguidos de H e por último a Z). Avaliar possível substituição do medicamento responsável ou mudança do esquema (ver Quadro 24).
Hipoacusia, vertigem e nistagmo	Estreptomicina	Suspender a estreptomicina e reiniciar esquema especial sem a referida medicação (ver capítulo de esquemas especiais).
Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose, vasculite	Rifampicina	Suspender a rifampicina e reiniciar esquema especial sem a referida medicação (ver capítulo de esquemas especiais).
Nefrite intersticial	Rifampicina	Suspender a rifampicina e reiniciar esquema especial sem a referida medicação (ver capítulo de esquemas especiais).
Rabdomiólise com mioglobínúria e insuficiência renal	Pirazinamida	Suspender a pirazinamida e reiniciar esquema especial sem a referida medicação (ver capítulo de esquemas especiais).

Tratamento

MEDICAMENTOS QUE DEVEM SER SUBSTITUÍDOS	ESQUEMAS INDICADOS
Rifampicina	2 H Z E Lfx / 10 H E Lfx
Isoniazida	2 R Z E Lfx / 4 R E Lfx
Pirazinamida	2 R H E / 7 R H
Etambutol	2 R H Z / 4 R H

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2011.

H- isoniazida; Z- Pirazinamida; E- Etambutol; Lfx- Levofloxacino; R- Rifampicina.

Tratamento

QUADRO 38 – Classificação racional dos fármacos antiTB

GRUPO 1 Fármacos de 1ª linha (orais)	Essenciais Isoniazida, rifampicina e pirazinamida
	Acompanhante Etambutol
GRUPO 2 Fluoroquinolonas	Essenciais Levofloxacino (altas doses) e moxifloxacino
GRUPO 3 Injetáveis	Essenciais Estreptomicina, canamicina, ampicacina e capreomicina
GRUPO 4 Fármacos de 2ª linha menos eficazes	Acompanhantes Etionamida/protionamida, cicloserina/terizidona e PAS (ácido paraminossalicílico)
GRUPO 5 Fármacos de 2ª linha com menor experiência clínica	Essenciais Linezolida, bedaquilina, delamanid
	Acompanhantes Clfazimina, carbapenem, amoxicilina/clavulanato de potássio

Falha no Tratamento

- Infecção por MNTB.
- Erro de dosagens dos medicamentos.
- Irregularidade de uso dos medicamentos em caso de regimes auto administrados.
- Absorção inadequada dos medicamentos (mais rara).

Seguimento do Tratamento

- Baciloscopia mensal
- Acompanhamento clínico mensal.
- Pacientes inicialmente bacilíferos deverão ter pelo menos DUAS baciloscopias negativas para comprovar cura, uma na fase de acompanhamento e outra ao final do tratamento.

